

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

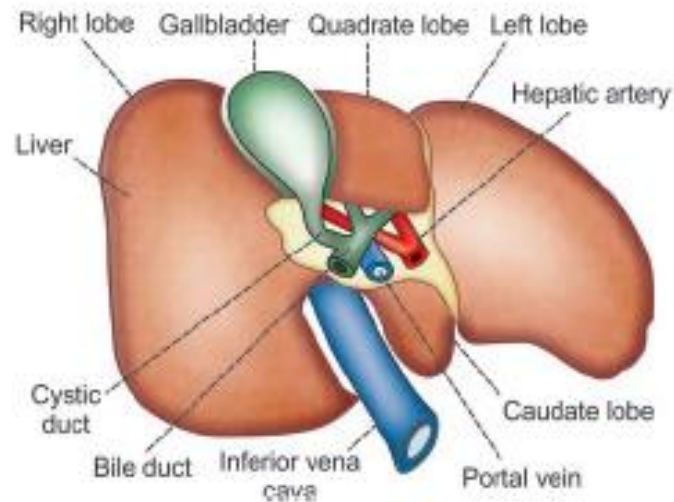
2.1 Hati

2.1.1 Anatomi dan Fisiologi Hati

Hati adalah kelenjar terbesar dengan berat 1200-1800 g dan merupakan organ metabolik utama pada tubuh (Paulsen & Waschke, 2012). Selain sebagai kelenjar terbesar, hati juga merupakan organ terbesar dalam anatomi tubuh manusia, yaitu terhitung sekitar 2% hingga 3% dari berat badan rata-rata. Secara anatomis hati terletak di kuadran kanan atas rongga perut di bawah hemidiafragma kanan, dilindungi oleh tulang rusuk dan mempertahankan posisinya melalui refleksi peritoneal, yang disebut sebagai *ligamentous attachments* (Abdel-Misih & Bloomston, 2010).

Sebagai organ metabolik utama tubuh, hati memiliki berbagai fungsi diantaranya, penyaringan dan penyimpanan darah, metabolisme karbohidrat, protein, lemak, hormon dan zat kimia asing, pembentukan empedu, penyimpanan vitamin dan besi, dan pembentukan faktor koagulasi (Guyton & Hall, 2016).

Darah vena porta yang kaya nutrien mula-mula dibawa ke hati sebelum masuk ke sirkulasi umum. Karena darah vena dari organ pencernaan di vena porta hepatis miskin oksigen, arteri hepatis dari aorta mendarahi sel-sel hati dengan darah yang mengandung oksigen, sehingga hati mendapat darah dari dua sumber (Eroschenko, 2013).



(Sembulingam, 2012)

Gambar 2.1
Struktur posterior hati

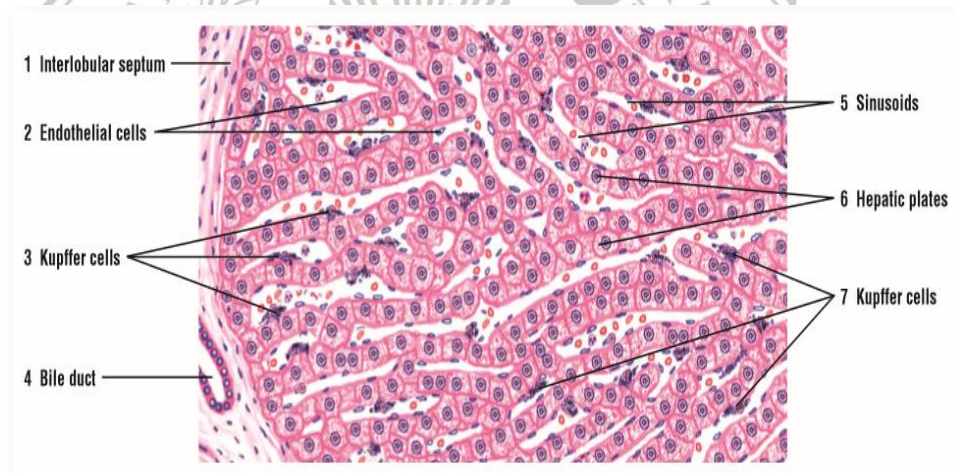
Hati merupakan organ sensitif, salah satu fungsinya yang penting adalah melindungi tubuh terhadap terjadinya penumpukan zat berbahaya yang masuk dari luar. Sebagian besar obat serta zat kimia lainnya masuk melalui saluran cerna, dan hati terletak diantara permukaan absorptif dari saluran cerna dan organ target obat dimana hati berperan sentral dalam metabolisme obat (Clarinta & Fiana, 2014). Hati melaksanakan fungsi metabolismenya terhadap sebagian besar bahan kimia beracun melalui aktivitas enzim yang beraneka ragam dengan dua cara yaitu degradasi dan konjugasi (Guyton & Hall, 2016).

Secara normal hati mempunyai suatu antioksidan untuk menjinakkan radikal bebas dalam tubuh yaitu Superoksida Dismutase (SOD), enzim katalase (CAT), dan Glutathione Sulphydril (GSH). Namun jika jumlah oksidan berlebihan maka antioksidan yang tersedia belum cukup mengatasinya. Oleh karena itu diperlukan antioksidan yang berasal dari luar tubuh seperti flavonoid, vitamin A, vitamin C, vitamin

E, selenium, seng, dan L-sistein untuk mengatasi kelebihan jumlah oksidan dalam tubuh (Valavanidis, *et al.*, 2009).

2.1.2 Histologi Normal Hati

Sel-sel yang terdapat di hati antara lain: hepatosit, sel endotel, dan sel makrofag yang disebut sebagai sel kuppfer, dan sel ito (sel penimbun lemak). Sel hepatosit berderet secara radier dalam lobulus hati dan membentuk lapisan sebesar 1-2 sel serupa dengan susunan bata. Lempeng sel ini mengarah dari tepian lobulus ke pusatnya dan beranastomosis secara bebas membentuk struktur seperti labirin dan busa. Celah diantara 14 lempeng-lempeng ini mengandung kapiler yang disebut sinusoid hati (Susanti, 2015).



(Eroschenko, 2013)

Gambar 2.2
Gambaran histologis hati normal

Hepatosit merupakan sel utama yang bertanggung jawab terhadap peran sentral hati dalam metabolisme. Fungsi hati selain melindungi tubuh terhadap terjadinya penumpukan zat berbahaya dari luar maupun dari dalam, juga merupakan tempat dimana obat dan bahan toksik lainnya dimetabolisme (Sativani, 2010). Berdasarkan hasil pengamatan,

hepatosit normal mempunyai ciri-ciri: sel tersusun secara radier terhadap vena sentralis, bentuk sel bulat dan oval dan terdapat lempeng-lempeng hepatosit. Sel terlihat memiliki satu nukleus, namun ada juga yang memiliki lebih dari satu nucleus (binukleat) yang terdapat di tengah sel (Fajariyah, 2010). Sel hepatosit normal memiliki ukuran diameter 15 mikrometer (0.0015 cm), namun pada sel dengan degenerasi hidropik ukurannya akan menjadi lebih besar (Lodish, et al., 2008).

2.1.3 Kerusakan Hati

Kerusakan hati ditandai dengan adanya kematian sel. Kematian sel-sel hati diawali dengan adanya degenerasi sel pada hati. Apabila senyawa racun yang masuk terlalu besar dan bersifat toksik, maka akan menimbulkan degenerasi sel hati. Degenerasi sel adalah perubahan struktur sel normal sebelum terjadi kematian sel. Kerusakan- kerusakan pada hati meliputi: degenerasi hidropik, degenerasi lemak, degenerasi amiloid, degenerasi bengkak keruh (parenkimatososa), degenerasi glikogen, dan nekrosis (Nugraha, et al., 2012).

Pemeriksaan histopatologi hati dilihat berdasarkan pengamatan lapang pandang secara acak. Pengamatan mikroskopis hanya mampu melihat kerusakan hati berupa degenerasi dan nekrosis (Nugraha, *et al.*, 2012).

2.1.3.1 Degenerasi Hidropik

Degenerasi hidropik merupakan degenerasi teringan yang ditandai dengan terjadi sitoplasma membengkak dan sitoplasma berglanula. Hal ini terjadi dikarenakan sel tidak mampu

mengeliminasi air sehingga tertimbun di dalam sel dan organela-
organela sel juga turut menyerap air dan membengkak sehingga
mengakibatkan sitoplasma nampak bergranula (Istikhomah &
Lisdiana, 2015).

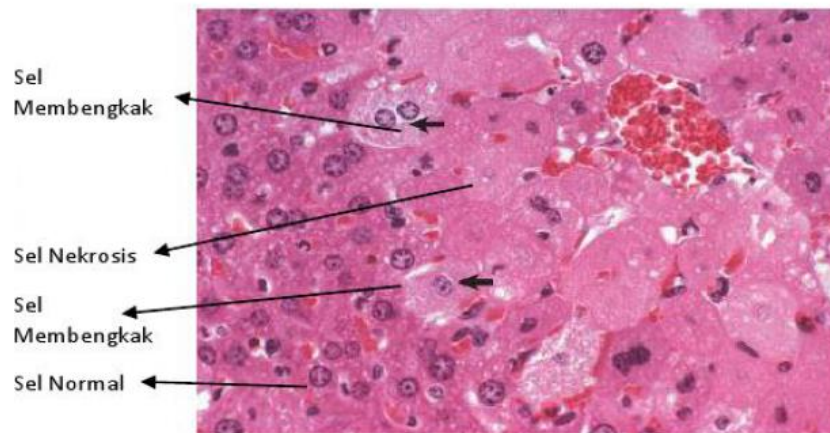
Degenerasi hidropik yang merupakan kerusakan sel
reversible terjadi akibat penurunan pengaturan volume sel
sehingga proses kontrol konsentrasi ion di sitoplasma tidak
berjalan dengan baik. Kerusakan sel berpengaruh pada terjadinya
peningkatan permeabilitas di membran plasma sehingga natrium
yang masuk semakin banyak, akibatnya pompa natrium bekerja
terlalu keras untuk mengeluarkan natrium agar ion intrasel tetap
seimbang sehingga pompa natrium akan mengalami kerusakan,
atau kerusakan sel menyebabkan gangguan pada pembentukan
ATP sehingga energi yang dibutuhkan pompa natrium kurang.
Hal ini menyebabkan kadar natrium di dalam sel meningkat
sehingga menyebabkan peningkatan jumlah air untuk
menyeimbangkan kondisi agar tetap isoosmotik, tetapi akhirnya
hal tersebut mengakibatkan pembengkakan sel. Hydropic
swelling memiliki ciri khas yakni, sitoplasma membesar,
berwarna pucat, dan letak nuleus yang masih normal (Strayer &
Rubin, 2013).

Degenerasi hidropik merupakan jejas sel yang reversibel,
umumnya disebabkan oleh gangguan metabolisme seperti
hipoksia atau keracunan bahan kimia. Gangguan metabolisme sel

biasanya didahului oleh berkurangnya oksigen karena pengaruh senyawa toksik ke dalam tubuh. Degenerasi sel yang terus menerus dan berlangsung cukup lama akan menyebabkan sel tidak dapat menjalankan fungsinya sehingga terjadi kematian sel atau nekrosis sel (Nugraha, et al., 2012).

2.1.3.2 Nekrosis

Nekrosis merupakan kematian sel jaringan akibat jejas saat individu masih hidup. Secara mikroskopik terjadi perubahan intinya yaitu hilangnya gambaran khromatin, inti menjadi keriput, tidak vasikuler lagi, inti tampak lebih padat, warnanya gelap (piknosis), inti terbagi atas fragmen-fragmen, robek (karioreksis), inti tidak lagi mengambil warna banyak karena itu pucat tidak nyata (kariolisis). Nekrosis dapat disebabkan oleh produksi ROS yang berlebihan kemudian ROS akan berikatan dengan lipid, protein dan atau DNA sehingga terjadi kematian sel (Kumar, *et al.*, 2007). Agen penyebabnya yaitu racun kuat (misal logam berat, jamur beracun, dan lainnya), gangguan metabolik (biasanya pada metabolisme protein), infeksi virus yang menyebabkan bentuk fulminan atau maligna virus (Swarayana, *et al.*, 2012).



(Zachary & McGavin, 2016)

Gambar 2.3
Perbandingan hepatosit normal,
hepatosit dengan degenerasi hidropik (sel membengkak) pada perbesaran
400x dengan pewarnaan HE

2.2 Radikal Bebas (Oksidan)

2.2.1 Pengertian radikal bebas

Radikal bebas adalah senyawa atau atom yang memiliki elektron tidak berpasangan pada orbital terluarnya. Senyawa atau atom tersebut berusaha untuk mencapai keadaan stabil dengan jalan menarik elektron lain sehingga terbentuk radikal baru. Radikal bebas dapat diproduksi selama metabolisme sel-sel tubuh. (Sayuti & Yenrina, 2015). Peningkatan radikal bebas dalam tubuh berbahaya bagi sel karena dapat bereaksi dengan protein, DNA atau lemak (stres oksidatif) sehingga menyebabkan kematian sel (Kumar, *et al.*, 2007).

2.2.2 Sumber Radikal Bebas

Radikal bebas dapat berasal dari sumber endogenus yaitu pada reaksi reduksi oksidasi normal dalam mitokondria, peroksisom, detoksifikasi senyawa xenobiotik, metabolisme obat-obatan dan fagositosis.

Sedangkan radikal bebas dari sumber eksogenus berasal dari rokok, radiasi inflamasi, latihan olahraga berlebihan dan karsinogen (Fitria, *et al.*, 2013). Radikal bebas yang dihasilkan karena metabolisme sel-sel tubuh disebut sebagai Reactive Oxygen Species (ROS) (Sayuti & Yenrina, 2015).

2.2.3 Klasifikasi ROS

Spesies oksigen reaktif (ROS) bisa dibagi menjadi dua kelas, yaitu oxygen-centered radicals dan oxygen-centered non-radicals. Adapun yang termasuk oxygen-centered radicals adalah anion superoksida ($\text{O}_2^{\bullet-}$), radikal hidroksil (OH^{\bullet}), radikal alkoksil (RO^{\bullet}) dan radikal peroksil (ROO^{\bullet}). Sedangkan yang tergolong kedalam oxygen-centered non-radicals adalah hidrogen peroksida (H_2O_2), dan singlet oxygen (O_2^{\bullet}). Senyawa reaktif lainnya adalah nitrit oksida (NO^{\bullet}), nitric dioksida (NO_2^{\bullet}) dan peroksinitril (OONO^{\bullet}) (Sayuti & Yenrina, 2015).

Tabel 2.1 Klasifikasi Spesies Oksigen Reaktif

No.	Radicals	Non-radicals
1.	$\text{O}_2^{\bullet-}$ superoxide	H_2O_2 Hydrogen peroxide
2.	HO^{\bullet} hydroxyl radical	$^1\text{O}_2$ singlet oxygen
3.	HO_2 hydroperoxyl radical	LOOH lipid hydroperoxide
4.	LO_2^{\bullet} Lipid peroxy radical	Fe=O iron-oxygen complexes
5.	LO^{\bullet} Lipid alkoxy radical	HOCl hypochlorite
6.	NO_2 nitrogen dioxide	
7.	NO^{\bullet} nitric oxide	

(Sayuti & Yenrina, 2015)

2.2.4 Timbal

Timbal merupakan logam berat yang terdapat secara alami di dalam kerak bumi dan tersebar ke alam dalam jumlah kecil melalui proses alami maupun buatan. Apabila timbal terhirup atau tertelan oleh manusia akan beredar mengikuti aliran darah, diserap kembali di dalam ginjal dan otak dan disimpan di dalam tulang dan gigi. Manusia terkontaminasi timbal melalui udara, debu, air dan makanan (Yulianto, 2013).

Jalur masuknya timbal ke dalam tubuh manusia dapat melalui saluran pencernaan lewat makanan dan minuman, hirupan asap kendaraan bermotor serta hasil industri dan melalui penyerapan kulit. Dalam penelitian Anwar Mallongi pada tahun 2017 tentang kontaminasi timbal di Makassar, konsentrasi distribusi timbal dalam air di kolom air, sedimen, kerang dan kepiting berkisar dari 0,12-0,21 mg/L, 6,03-8,00 mg/kg dan 1,22-2,90 mg/kg, 1,02-2,91 mg/kg, masing-masing sedangkan kadar di permukaan tanah dan jajanan sekolah di Makassar berkisar dari 5,00-37,40 mg/kg dan 0,01-0,90 mg/kg, masing-masing. Nilai tersebut telah melampaui standar batas atau risiko ekologis kategori berbahaya dan berpotensi tidak aman untuk dikonsumsi. Timbal dalam jangka waktu panjang dapat terakumulasi dalam tubuh dan menjadi toksik karena proses eliminasi yang lambat.

Toksisitas timbal pada kesehatan manusia mempunyai pengaruh yang luas, dari gangguan syaraf, gangguan metabolisme tulang sampai kerusakan ginjal dan gangguan fungsi hati (Mudipalli, 2007). Ketika terpapar timbal secara peroral, radikal bebas akan masuk melalui saluran

pencernakan dan mengalami proses metabolisme (Laamech, *et al.*, 2016). Timbal yang terakumulasi di dalam darah akan diedarkan ke hati hingga menginduksi terbentuknya *Reactive Oxygen species (ROS)*.

Timbal sebagai zat toksin dapat menginduksi sitokin proinflamatori seperti TNF- α , IL-6, IL-8 dan IL-1 β oleh sel kupffer. Sel inflamatori ini yang selanjutnya akan berkontribusi pada peningkatan radikal bebas dalam hepar. Adanya hiperplasia sel kupffer kemungkinan berkorelasi dengan jumlah cedera pada jaringan hepar yang diinduksi oleh timbal, selain itu menunjukkan pertahanan pada adanya stres oksidatif hepar (Nabil, 2015). Timbal juga dapat memicu terjadinya hepatotoksitas melalui deplesi SOD, GSH dan katalase menyebabkan produksi ROS meningkat (Jangid, *et al.*, 2016). ROS dalam timbal dibagi menjadi dua kelas yaitu *oxygen-centered radicals* dan *oxygen-centered non-radicals*. Adapun dalam timbal yang termasuk *oxygen-centered radicals* adalah superoxide dan hydroxyl. Sedangkan yang tergolong kedalam *oxygen-centered non-radical* adalah hydrogen peroxide, singlet oxygen, dan lipid hydroperoxide (El-Tantawy, 2015)

Radikal bebas dalam timbal merupakan senyawa atau molekul yang mengandung satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada bagian orbital luarnya. Adanya elektron yang tidak berpasangan itulah yang mengakibatkan senyawa tersebut sangat reaktif untuk mencari pasangannya. Caranya adalah dengan mengikat atau menyerang elektron molekul yang berada disekitarnya. Yang diikat radikal bebas pada umumnya adalah molekul besar seperti lipid, protein, maupun DNA

(Sayuti & Yenrina, 2015). Proses peroksidase lipid pada hepatosit akan menginaktifkan konstituen sel dengan adanya oksidasi dan akhirnya akan menyebabkan membran kehilangan integritasnya (Haleagraha *et al*, 2010).

Sementara jalur lainnya yaitu timbal melakukan pengikatan pada grup sulfhidryl yang merupakan tripeptida penting dalam antioksidan endogen seperti glutathione (GSH), ketika pengikatan sulfhidryl grup terjadi maka akan menyebabkan inaktivasi enzim-enzim penting seperti δ -amino levulinic acid dehydratase (ALAD), glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR) dan glutathione-S-transferase. Inaktivasi dari enzim-enzim ini akan menyebabkan produksi GSH sebagai antioksidan semakin menurun. Dengan menurunnya GSH, maka akan terjadi stres oksidatif yang kemudian diikuti peningkatan lipid peroksidase. Lipid peroksidase akan memicu terjadinya kerusakan pompa Na dimana hal ini akan mengarah padaterjadinya degenerasi hidropik (Metwally *et al*, 2015).

Berdasarkan penelitian oleh Tan Jackie, *et al*. pada tahun 2011, timbal dengan dosis 500 mg/kgBB pada tikus jantan putih (*Rattus norvegicus*) selama 14 hari secara signifikan dapat menurunkan serum antioksidan total.

2.3 Antioksidan

2.3.1 Antioksidan Endogen (Primer)

Antioksidan endogen adalah antioksidan yang dihasilkan dalam tubuh untuk mencegah pembentukan senyawa radikal bebas baru atau

mengubah radikal bebas yang telah terbentuk menjadi lebih stabil dan kurang reaktif dengan cara memutus reaksi berantai (polimerisasi) atau dikenal dengan istilah juga chain- breaking-antioxidant (Santoso, 2018). Contoh antioksidan primer adalah Superoksida Dismutase (SOD), Glutation Peroksidase (GPx), katalase dan protein pengikat logam. Superoksida Dismutase (SOD), GPx disebut juga dengan antioksidan enzimatis yaitu antioksidan endogenus yang melindungi jaringan dari kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas oksigen seperti anion superoksida (O_2^{*-}), radikal hidroksil (OH^*), dan hidrogen peroksida (H_2O_2) (Sayuti & Yenrina, 2015).

2.3.2 Antioksidan Eksogen (Sekunder)

Antioksidan eksogen terdiri dari antioksidan alami dan antioksidan sintetis. Antioksidan alami banyak ditemukan dalam sayuran dan buah-buahan. Komponen yang terkandung didalam antioksidan alami ini adalah vitamin C, vitamin E, β -karoten, flavonoid, isoflavon, flavon, antosianin, katekin, isokatekin, asam lipoat, bilirubin dan albumin, likopen dan klorofil. Antioksidan sintetis dibuat dari bahan-bahan kimia antara lain butylated hydroxyanisole (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT), tert-butylhydroquinone (TBHQ) dan propyl gallate (PG). Antioksidan sekunder ini bekerja dengan berbagai cara diantaranya memberikan suasana asam pada medium (sistem makanan), meregenerasi antioksidan utama, mengkelat atau mendeaktifkan kontaminan logam prooksidan, menangkap oksigen, serta mengikat

singlet oksigen dan mengubahnya ke bentuk triplet oksigen (Sayuti & Yenrina, 2015).

Berdasarkan Lee (2016), meniran (*Phyllanthus niruri* L.) mengandung beberapa komponen antioksidan eksogen sebagai berikut:

1. Flavonoid

Terdiri dari quercetin, quercitrin, isoquercitrin, astragalin, rutine, dan physetinglucoside. Flavonoid merupakan salah satu golongan fenol yang terdapat dalam semua tumbuhan berpembuluh. Menurut strukturnya, flavonoid merupakan turunan senyawa induk flavon. Flavonoid mengandung atom karbon dalam inti dasarnya yang tersusun dalam konfigurasi C6-C3-C6, yaitu dua cincin aromatik yang dihubungkan oleh satuan tiga karbon yang dapat atau tidak dapat membentuk cincin ketiga. Senyawa flavonoid berupa quercetin memiliki afinitas yang sangat kuat terhadap ion Fe (Fe diketahui dapat mengatalisis beberapa proses yang menyebabkan terbentuknya radikal bebas). Aktivitas antiperoksidatif flavonoid ditunjukkan melalui potensinya sebagai pengkelat Fe. Pengkelatan ion Fe menyebabkan kompleks ion inert dan tidak dapat mengawali terjadinya peroksidasi lipid (ROOH). Dengan adanya Fe peroksidasi lipid akan berpartisipasi dalam reaksi fenton (Ademosun, 2016).

2. Alkaloid

Terdiri dari *norsecurinine*, *4-metoxynorsecurinine*, *entnorsecurinina*, *nirurine*, *phyllantin*, dan *phyllochrysine*. Alkaloid mencakup senyawa bersifat basa yang mengandung satu atau lebih

atom nitrogen, umumnya berupa asam amino yaitu sebagai kelator, dimana asam amino akan mengalami deprotonasi dan memiliki muatan negatif sehingga akan logam yang terkelat akan semakin besar.

3. Tanin

Tanin memiliki sifat utama dapat berinteraksi dengan protein membentuk ikatan yang kuat. Ikatan tannin dan protein sangat dipengaruhi oleh pH lingkungan. Senyawa tanin terdiri dari katekin, leukoantosianin, dan asam hidroksi (asam galat, asam kafeat, dan klorogenat) serta ester dari asam-asam tersebut, yaitu 3-galoilepikatekin, 3-galoilgalokatekin, dan fenil kafeat.

4. Lignan

Terdiri dari phyllanthine, hypophyllanthine, phylltetralin, lintretalin, nirathin, nitretalin, nirphylline, nirurin, dan nirurisode.

5. Terpen

Terdiri dari cymene, limonene, lupeol, dan lupeol acetat.

6. Vitamin C

penghancur superoksida (O_2^-), *radical peroxy scavenger*, dan menghambat peroksidasi lipid.

2.4 Meniran (*Phyllanthus niruri* L.)

2.4.1 Taksonomi meniran

Berdasarkan BPOM RI (2008), meniran secara ilmiah memiliki klasifikasi sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Magnoliophyta*
 Subdivisi : *Angiospermae*
 Kelas : *Dicotyledoneae*
 Sub kelas : *Rosidae*
 Ordo : *Euphorbiales*
 Suku : *Euphorbiaceae*
 Genus : *Phyllanthus*
 Spesies : *Phyllanthus niruri* L.

2.4.2 Karakteristik Meniran

Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) adalah tumbuhan yang tumbuh di daerah dataran rendah hingga dataran tinggi dengan ketinggian \pm 1000 m di atas permukaan laut. Tumbuh secara liar di tempat yang berbatu dan lembab seperti di tepi sungai, pantai, semak, lahan bekas sawah atau tumbuh di sekitar pekarangan rumah, baik di pedesaan maupun di perkotaan (BPOMRI, 2008).

Meniran memiliki daun majemuk berseling, warna hijau, anak daun 15-24 helai, bulat telur, tepi rata, pangkal membulat, ujung tumpul, panjang sekitar 1,5 cm, lebar sekitar 7 mm. Dalam 1 tanaman ada bunga betina dan bunga jantan. Bunga jantan keluar di bawah ketiak daun, sedangkan bunga betina keluar di atas ketiak daun, bunga berwarna kekuningan. Daun kelopak berbentuk bintang, mahkota putih kecil. Buah kotak, bulat, licin, bergaris tengah 2-2,5mm, berwarna hijau keunguan. Biji kecil, keras, bentuk ginjal, dan cokelat (BPOMRI, 2008).



(BPOM RI, 2008)

Gambar 2.4
Phyllanthus niruri L.

2.4.3 Kandungan dan Manfaat Meniran

Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) mengandung senyawa flavonoid yang tinggi yaitu sebesar 123.9 ± 0.002 mg/g (Amin, et al., 2012). Flavonoid dalam meniran terdiri dari quercetin, quercitrin, isoquercitrin, astragalin, rutine, dan physetinglucoside. Flavonoid dipercaya sebagai antioksidan yang lebih efektif daripada vitamin C, vitamin E, dan karotenoid.

Uji fitokimia yang dilakukan pada tanaman meniran menunjukkan meniran mengandung metabolit sekunder dari golongan flavonoid, fenol hidroquinon, steroid, tanin, saponin dan lignin. Flavonoid dalam tanaman meniran diidentifikasi sebagai quercetin, quercitrin, isoquercitrin, astragalin dan rutin. Hasil penelitian farmakologi menunjukkan bahwa meniran mempunyai aktivitas antihepatotoksik, hipoglikemik, antibakteri, antioksidan, diuretika aktivitas antimicrobial dan aktivitas antiplasmodial (Amin, et al., 2012)

Khasiat yang beragam dari tanaman meniran berhubungan erat dengan zat atau senyawa yang dikandungnya. Niruri flavone merupakan senyawa antioksidan baru flavone sulfonic acid dari ekstrak *Phyllanthus niruri*. Senyawa flavonoid yang ada dalam meniran merupakan senyawa anti oksidan yang lebih kuat dibandingkan dengan vitamin E. Senyawa ini mampu merangsang kekebalan tubuh. Flavonoid rutine dan quercetin mampu menghambat sintesis histamin yang merupakan mediator penting penyakit dermatitis alergika (eksim). Nirurin dan quercetin yang terdapat dalam meniran berkhasiat sebagai peluruh air seni (diuretik). Filantin, hipofilantin, tanin berperan dalam meningkatkan sistem kekebalan tubuh dan sebagai hepatoprotektor (Manjrekar, *et al.*, 2008). Ekstrak meniran merupakan salah satu imunomodulator dari bahan biologi aktif nonsitokin yang tidak berefek samping. Selama ini obat-obatan imunomodulator banyak digunakan pada pasien dengan gangguan pada sistem imun tubuh yang banyak ditemukan pada pasien AIDS. Imunomodulator adalah obat yang bekerja dengan cara melakukan modulasi pada sistem imun (Elfahmi, 2006).

Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) memiliki banyak manfaat dalam bidang kesehatan yaitu sebagai antioksidan, antibiotik, hepatoprotektor, antipiretik, antitusif, antiinflamasi, antivirus, diuretik, ekspektoran, antidiabet (menurunkan kadar glukosa darah) dan immunostimulan (Kardinan & Kusuma, 2004)

Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) berperan sebagai antioksidan yang menetralkan radikal bebas karena mengandung senyawa golongan flavonoid yang terdiri dari quercetin, isoquercetin, astragalgin, rutin dan physetingglucoside sebanyak 123 ± 0.002 mg/g (Amin, et al., 2012), serta vitamin c sebanyak 408,53 mg/100 g. Kandungan vitamin C ini 136 kali lebih besar dibanding ekstrak biji anggur (*Vitis vinifera* L). Sedangkan flavonoid yang terkandung merupakan senyawa antioksidan lebih kuat dibandingkan dengan vitamin E (Kardinan & Kusuma, 2004).

Mekanisme flavonoid dan vitamin C sebagai antioksidan berbeda tapi akan saling melengkapi untuk mengurangi dampak kerusakan sel. Mekanisme flavonoid dengan cara menangkap radikal bebas, memutus rantai radikal bebas, mengikat logam, menghambat enzim oksidase, melepaskan molekul oksigen dan mendonorkan elektron, sedangkan vitamin C berperan sebagai penghancur superoksida (O_2^-), radical peroxy scavenger, dan menghambat peroksidasi lipid (Aldi, 2014).

Beberapa penelitian in vitro dan in vivo telah dilakukan mengenai efek dari ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap berbagai macam paparan. Meniran dalam penelitian Manjrekar, *et al.*, secara in vivo terhadap tikus yang dipapar CCl_4 secara histologis menunjukkan bahwa hepatosit kelompok tikus yang diberi ekstrak meniran lebih sedikit menunjukkan inflamasi daripada kelompok kontrol normal. Berikut adalah tabel gambaran umum temuan ilmiah dalam berbagai penelitian tentang meniran.

Tabel 2.2 Gambaran Umum Potensi Terapi *P. niruri*

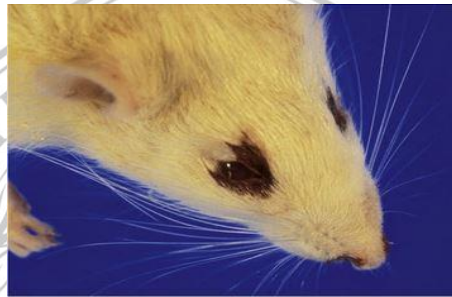
Potensi	Temuan Utama	Referensi	Dosis
Hepato- protektiv itas	Penelitian secara in-vitro dan in-vivo menunjukkan adanya peran protektif <i>P. niruri</i> terhadap berbagai agen hepatotoksik non-Timbal.	(Amin, <i>et al.</i> , 2012)	100 mg/kgBB
		(Amin, <i>et al.</i> , 2013)	200 mg/kgBB
		(Bhattacharyya, <i>et al.</i> , 2013)	15 µg/ml
		(Bhattacharyya, <i>et al.</i> , 2014)	15 µg/ml
Antioksi dan	Penelitian in-vitro menunjukkan bahwa ekstrak etanol <i>P. niruri</i> memiliki kandungan flavonoid yang tinggi daripada aqueous	(Amin, <i>et al.</i> , 2012)	100 mg/kgBB
	Penelitian in-vivo menunjukkan bahwa <i>P. niruri</i> dikaitkan dengan peningkatan penanda antioksidan	(Colpo, <i>et al.</i> , 2014)	5 g/750 ml
	Penelitian in-vivo menunjukkan bahwa ekstrak <i>aqueous</i> dan alkohol dari <i>P. niruri</i> memiliki kemampuan untuk mengurangi radikal bebas yang pada tikus yang diradiasi.	(Thakur, <i>et al.</i> , 2011)	250 mg/kgBB

2.5 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

2.5.1 Taksonomi Tikus Putih

Menurut Robinson (2013) klasifikasi dari *Rattus norvegicus* adalah sebagai berikut:

Kingdom : *Animalia*
 Filum : *Chordata*
 Sub Filum : *Vertebrata*
 Kelas : *Mammalia*
 Ordo : *Rodentia*
 Famili : *Murinae*
 Genus : *Rattus*
 Spesies : *Rattus norvegicus*



(Sirois, 2016)

Gambar 2.5
 Tikus putih (*Rattus norvegicus*)

2.5.2 Karakteristik dan Morfologi Tikus Putih

Tikus merupakan mamalia yang mempunyai peranan penting dalam kehidupan manusia, baik bersifat menguntungkan maupun merugikan. Salah satu sifat menguntungkan tikus adalah sebagai hewan coba. Jenis yang paling umum digunakan sebagai hewan coba adalah tikus Norwegia yang telah berevolusi menjadi *Rattus norvegicus* yang hidup terutama dalam liang di tanah (Balitbang Pertanian, 2016).

Rattus norvegicus sebagai hewan omnivora (pemakan segala) yang biasanya mau mengonsumsi semua makanan yang dapat dimakan manusia. Menurut Pribadi (2008), kebutuhan pakan bagi seekor tikus

setiap harinya kurang lebih sebanyak 10,69% dari bobot tubuhnya, jika pakan tersebut berupa pakan kering. Hal ini dapat pula ditingkatkan sampai 15% dari bobot tubuhnya jika pakan yang dikonsumsi berupa pakan basah. Kebutuhan minum seekor tikus setiap hari kira-kira 15-30 ml air. Jumlah ini dapat berkurang jika pakan yang dikonsumsi sudah mengandung banyak air.

Rattus norvegicus dapat berkembang biak secara cepat dan dalam jumlah yang cukup besar. Hewan ini berbeda dengan mencit, karena memiliki ukuran tubuh yang lebih besar dari pada mencit. Anatomi tikus dimana tempat esofagus-nya bermuara ke dalam lambung yang tidak dilengkapi dengan kantong empedu. Membuat *Rattus norvegicus* tidak mudah muntah (Pritchett & Corning, 2004).

Rattus norvegicus dewasa umur 2 bulan memiliki berat rata-rata 200-300 gram. Berat badan tersebut dapat juga mencapai 500 gram, dengan ukuran yang relatif besar, *Rattus norvegicus* mudah dikendalikan atau dapat diambil darahnya dalam jumlah yang relatif besar pula (Pritchett & Corning, 2004).

Tikus sebagai “*mouse model*” sangat cocok untuk penelitian penyakit pada manusia dengan adanya kesamaan organisasi DNA dan ekspresi gen dimana 98% gen manusia memiliki gen yang sebanding dengan gen tikus. Tikus juga memiliki kesamaan dengan manusia dalam sistem reproduksi, syaraf, metabolisme, penyakit (kanker, diabetes) dan bahkan kecemasan. Melalui penelitian manipulasi gen tikus dapat dipakai untuk pengembangan pengobatan penyakit manusia, membantu

memahami fisiologis manusia dan penyebab penyakit (Balitbang Pertanian, 2016).

Hati tikus dan mencit sebagai organ metabolisme utama memiliki struktur dan fungsi yang homogen dengan hati manusia. Warna hati coklat kemerahan yang terletak di bagian bawah diafragma. Fungsi hati tikus dan mencit yaitu untuk mengubah zat makanan yang diserap dari usus dan kemudian disimpan di organ tubuh lain; mengubah hasil metabolisme untuk diekskresikan ke dalam empedu dan urin (Demetrius, 2005).

Tabel 2.3 Perbandingan Hati Mencit, Tikus, dan Manusia

Pembanding	Mencit	Tikus	Manusia
Hepatosit	Tidak terlihat jelas	Sel tunggal	Sama seperti tikus
Triad porta	Triad yang lebih besar dapat terlihat	Lebih jelas dibanding mencit	Semua ukuran terlihat jelas
Sinusoid	<i>Fenestrated</i> dan diskontinu	Sama seperti mencit	Sama seperti mencit dan tikus
Kupffer	15% dari total sel hati	Sama seperti mencit	Sama seperti mencit dan tikus
Sel stellata	Ada pada sinusoid	Sama seperti mencit	Sama seperti mencit dan tikus

(Treuting, *et al.*, 2017)